

Il giornale della

Terapia infiltrativa

M

Highlights del

2° CONGRESSO

G.U.I.D.A.

Milano, 14-16 marzo 2019



MILANO 14 | 15 | 16 MARZO 2019

PRESIDENTI



www.terapiainfiltrativa.it

TI magazine 2019 A4 32pp 06.indd 1 20/06/19 12:33



TERAPIA INFILTRATIVA MAGAZINE

www.terapiainfiltrativa.it Testata depositata al Tribunale di Milano

EDITORE

MedicalStar Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

COORDINAMENTO EDITORIALE

Nicola Casella

COLLABORAZIONE EDITORIALE

Arturo Zenorini

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan www.franbe.it

STAMPA

Formagrafica - a Faenza Group Division

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

INDICE

- 5 Introduzione
- 6 Dolore cronico: cenni su tipologie e meccanismi coinvolti
 D. Fornasari
- 9 Differente contesto, differente dolore F. Benedetti
- 12 Diagnosi e terapia del dolore: sintesi di 3 relazioni G. L. Mauro, U. Tarantino, D. Gatti
- 17 Treat-to-target: un nuovo metodo per gestire l'osteoartrosi R. Raman
- 21 Non tutti i prodotti con acido ialuronico sono uguali T. Conrozier
- **24** Appropriatezza della viscosupplementazione *A. Migliore*
- 28 CASE REPORT Ginocchio con deficit funzionale in un calciatore over-50 P. Tamburrino

MAGAZINE 3



Introduzione

Si è svolto a Milano nei giorni 14-16 marzo 2019 il secondo congresso nazionale della Società Italiana per la Gestione Unificata e Interdisciplinare del Dolore Muscolo-Scheletrico e dell'Algodistrofia (SI-G.U.I.D.A.), una società scientifica che si occupa principalmente di dolore muscolo-scheletrico e di algodistrofia e che vuol essere un punto d'incontro tra le diverse professionalità che si occupano di queste tematiche. Il suo fine ultimo è migliorare la gestione clinica, chirurgica e riabilitativa del paziente con dolore cronico non oncologico.

Il dolore è stato di conseguenza il protagonista assoluto del congresso, nelle sue varie sfaccettature, dalla caratterizzazione fisiopatologica alla complessità clinica, fino ai diversi approcci terapeutici. Questo tema vede coinvolti reumatologi, fisiatri ed ortopedici, sia per problematiche di tipo diagnostico, sia dal punto di vista terapeutico. Anche alcune associazioni di malati hanno partecipato al congresso, a sottolineare la centralità del paziente in ogni processo di cura.

In questo **MAGAZINE di Terapia Infiltrativa**, per ragioni di spazio, diamo conto solo di una parte dei temi trattati nel corso del congresso, che avrebbero tutti meritato un approfondimento, come ad esempio un aggiornamento sulle conquiste e le cose ancora da fare per completare l'applicazione della Legge 38, i PDTA regionali per la gestione del paziente con dolore cronico non oncologico, le tante attività messe in campo a livello regionale dalla società scientifica.

Nel MAGAZINE si trovano le sintesi di **due letture magistrali**, incentrate sugli aspetti percettivi e cognitivi del dolore, che aiuteranno la comprensione di componenti non comunemente indagate nella pratica clinica ma che risultano determinanti per il complesso quadro clinico e per la qualità di vita del paziente affetto da dolore cronico.

Poi abbiamo inserito **tre interessanti relazioni sul dolore**, visto da diverse prospettive: chirurgico e muscolo-scheletrico, diagnostico e terapeutico. Tra i vari temi anche quello della diagnosi differenziale della fibromialgia, patologia di grande impatto sociale che ha raggiunto i caratteri di una vera e propria pandemia.

Nella sezione del congresso dedicata all'artrosi e alla terapia infiltrativa si è parlato del **treat-to-target**, una strategia ben nota per la cura dell'artrite reumatoide ma ancora pionieristica per l'artrosi e dunque meritevole di approfondimento. Due relazioni del MAGAZINE sono incentrate sulle evidenze scientifiche riguardanti la **terapia infiltrativa intra-articolare**, anche col contributo di esperti internazionali. Gli acidi ialuronici sono sempre più utilizzati per ridurre il dolore e migliorare la mobilità dei pazienti con artrosi. Vista la varietà di prodotti disponibili è stato approfondito il posizionamento e l'utilità dei vari preparati, da utilizzare nel rispetto dell'appropriatezza.



Utilizzando il codice QR, per chi ha l'app sul proprio cellulare o tablet, oppure collegandosi al sito di **PharmaStar.it**, sarà possibile visualizzare le **video interviste** realizzate al convegno.

MAGAZINE 5

Dolore cronico: cenni su tipologie e meccanismi coinvolti

Highlights tratti dalla relazione del prof. **Diego Fornasari** Dipartimento Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano

Introduzione

Stando alla classificazione di Wolf, esistono 4 tipologie di dolore: 1) dolore nocicettivo acuto fisiologico; 2) dolore infiammatorio [acuto (fisiologico) e cronico (patologico)]; 3) dolore neuropatico; 4) dolore disfunzionale. Ecco di seguito una breve disamina di alcune delle tipologie di dolore indicate.

Dolore nocicettivo acuto fisiologico

Il dolore fisiologico (o nocicettivo) può essere considerato come un sistema di allarme che ci avverte della presenza di uno stimolo potenzialmente dannoso che si manifesta quando uno stimolo algogeno (ad elevata intensità energetica) attiva i neuroni primari afferenti (nocicettori) che innervano quasi tutti i tessuti tranne alcuni organi (fegato, milza, polmoni e encefalo, eccezion fatta per le membrane sierose che avvolgono questi organi). Gli stimoli algogeni ad elevata intensità energetica possono essere di natura meccanica (es: pressione), chimica (es: pH) o termica (calore).

I neuroni afferenti primari hanno tre ruoli distinti: **trasduzione**, **conduzione** e **trasmissione**. La trasduzione consiste nell'individuazione e nella conversione degli stimoli in attività elettrica a livello dei terminali periferici, ed è mediata da trasduttori che sono generalmente costituiti da canali cationici non selettivi, come canali del sodio e del calcio che, dopo stimolazione, causano depolarizzazione della membrana neuronale.

Se il potenziale evocato dalla corrente depolarizzante è sufficientemente intenso, raggiungerà un valore soglia necessario per l'attivazione di canali del sodio voltaggio-dipendenti, stimolando la trasmissione degli stimoli ai terminali centrali dei nocicettori a livello del midollo spinale, un processo chiamato **conduzione**.

La **trasmissione**, invece, consiste nel trasferimento di input sinaptici da un neurone ad un altro. I potenziali d'azione generati negli afferenti primari inducono il rilascio di neurotrasmettitore nel corno dorsale del midollo spinale. In questo contesto, i canali del calcio voltaggio-dipendenti di tipo N giocano un ruolo chiave nel controllare questo rilascio dalle vescicole sinaptiche.

La sinapsi tra un nocicettore (o neurone di primo ordine) e un neurone spino-talamico di secondo ordine è prevalentemente basata sul glutammato. In caso di dolore nocicettivo acuto, il glutammato si lega prevalentemente ai recettori AMPA, che sono canali ionici permeabili agli ioni sodio, che depolarizzano i neuroni di secondo ordine e stimolano l'insorgenza di potenziali d'azione che raggiungono il talamo.

Un'attivazione più intensa o sostenuta delle fibre-C nocicettive porta al rilascio di sostanza P e a depolarizzazione sostenuta post-sinaptica.

La nocicezione è il processo sensoriale che rileva e convoglia i segnali e le sensazioni di dolore

Buona parte dei trasduttori è stata caratterizzata a livello molecolare: TRPV1, ad esempio, si attiva in risposta a temperature superiori a 43°C e in risposta ad un ligando chimico vanilloide (capsaicina)

Questa depolarizzazione rimuove il blocco indotto da Mg²⁺ dei recettori NMDA, l'altra classe di recettori del glutammato, espressi nei neuroni di secondo ordine del corno dorsale, causando un massivo influsso di ioni Ca²⁺. L'attivazione dei recettori NMDA rappresenta uno step essenziale del processo di **sensibilizzazione centrale** (v. avanti) che sempre accompagna il dolore cronico (1).

Dolore infiammatorio acuto e cronico

Il dolore infiammatorio cronico è una condizione caratterizzata da danno tissutale, insorto dopo trauma, chirurgia o malattia infiammatoria cronica o malattia degenerativa delle articolazioni. In queste condizioni, le cellule danneggiate e quelle infiammatorie reclutate nel sito del danno rilasciano sostanze che attivano o sensibilizzano i nocicettori periferici. Nel dolore infiammatorio, l'istamina, la bradichinina, la serotonina, le prostaglandine e la sostanza P rilasciate dai tessuti danneggiati sono coinvolte nell' attivazione dei nocicettori.

È nel dolore infiammatorio che si assiste a processi di **sensitizzazione periferica**, che comportano l'abbassamento delle soglie di attivazione dei nocicettori periferici, con un conseguente incremento della loro responsività agli stimoli. In questo processo giocano un ruolo importante sia la proteina TRPV1 termodipendente, già menzionata sopra, che il canale del sodio voltaggio-dipendente Nav 1.8. La sensitizzazione periferica rappresenta un target importante nella farmacologia del dolore, in quanto i FANS sono utilizzati prevalentemente per ridurre la presenza periferica delle prostaglandine. Anche gli steroidi hanno un loro razionale in questo contesto in quanto riducono la sintesi di molecole sensitivizzanti.

Inoltre, l'infiammazione persistente espone anche ad un innalzamento dell'eccitabilità dei neuroni di trasmissione nocicettiva centrale del midollo spinale. La conseguenza è lo sviluppo di processi di **sensitizzazione centrale** che determinano variazioni plastiche del midollo spinale (1).

Dolore neuropatico

Si definisce dolore neuropatico un dolore che insorge come diretta conseguenza di una lesione o di una patologia che interessa il sistema somatosensoriale a livello periferico e centrale. Può svilupparsi, pertanto, a causa di un trauma (es: sindrome dolorosa complessa regionale, dolore post-chirurgico), di infezione (es: neuralgia post-erpetica), di ischemia (es: neuropatia diabetica), di neoplasia o può essere chimicamente indotta (es: postumi chemioterapia). La lesione del neurone o della fibra può avvenire a differenti livelli (periferico, spinale, encefalo).

Nel dolore neuropatico il punto di partenza degli impulsi dolorosi non è più il tessuto infiammato ma la fibra lesionata (o interrotta), che diventa un focolaio ectopico. A ciò si accompagna una modificazione del pattern di espressione di alcuni canali del sodio che, in maniera spontanea (es: nevralgia post-erpetica) o in maniera evocata (es: neuroma di Morton o compressioni radicolari), provoca dolore.

Anche nel dolore neuropatico sono documentabili processi di **sensitizza-zione centrale** che determinano variazioni plastiche del midollo spinale.

Tra i farmaci utilizzati nel dolore neuropatico abbiamo alcuni anestetici locali (es: lidocaina) in grado di bloccare i canali del sodio voltaggio dipendenti, i gabapentinoidi (pregabalin e gabapentin), antidepressivi triciclici, inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) e, in ultima battuta, gli oppioidi (1).

Nel dolore
infiammatorio
i meccanismi
patogenetici di base
sono conservati,
indipendentemente
dalla sede del dolore.
In quello neuropatico
no, con implicazioni
sulla semeiotica
del dolore.

MAGAZINE 7

TI magazine 2019 A4 32pp 06.indd 7 20/06/19 12:33

Dolore disfunzionale

È detto disfunzionale quel dolore non derivante da un'evidente attivazione dei nocicettori, né da una neuropatia, ma in cui la clinica e le conoscenze fisiopatologiche fanno ipotizzare un'alterata funzione nocicettiva.

Tipicamente questo gruppo include pazienti affetti da "fibromialgia" e da altre forme di dolore "muscoloscheletrico" (come il dolore lombare cronico "aspecifico") e da disturbi dolorosi viscerali "funzionali" (come la sindrome del colon irritabile e la sindrome della vescica dolorosa).

In conclusione

I meccanismi neurobiologici che sono causa di dolore rendono conto delle differenti tipologie di dolore osservato. L'identificazione di questi meccanismi potrebbe consentire il passaggio da un approccio terapeutico empirico ad un approccio più mirato ai meccanismi particolari del tipo di dolore sperimentato da ogni paziente (tab.1).

Tabella 1 - Appro	Fabella 1 - Approccio terapeutico per tipologia dolore		
Tipologia dolore	Farmaco	Note	
Dolore infiammatorio	- FANS - Coxib - Steroidi - Analgesici+ Antinfiammatori	 I FANS agiscono anche contro la sensitizzazione centrale La terapia di combinazione consente di ridurre i dosaggi= meno eventi avversi 	
Dolore neuropatico	- Anestetici locali - Gabapentinoidi - Antidepressivi triciclici - SNRI - Oppiacei		

Bibliografia

1. Fornasari D. Pain Mechanisms in patients with chronic pain. Clin Drug Invest 2012; 32(Suppl1):45-52



Differente contesto, differente dolore

Highlights tratti dalla relazione del prof. **Fabrizio Benedetti** Ordinario di Neurofisiologia e Fisiologia Umana, Università degli Studi di Torino

Introduzione ai concetti di effetto placebo e nocebo

Con il termine "**placebo**" si indica una sostanza inerte o un trattamento medico privo di proprietà terapeutiche. Per "**effetto placebo**" o "effetto nocebo" si intendono, invece, le conseguenze (di segno opposto) legate alla sua somministrazione.

L'effetto placebo differisce da quello nocebo in termini di aspettativa del paziente sul risultato dell'intervento al quale è sottoposto. Nel primo caso, le aspettative sul risultato del trattamento sono positive, nel secondo, invece, sono negative.

L'atto terapeutico (che sia rappresentato dalla somministrazione di un principio attivo farmacologico o da un intervento atto a ripristinare le condizioni di benessere dell'individuo - es: chirurgia) si compone di due aspetti: un effetto specifico (legato alla farmacologia del composto somministrato – es: analgesico – o al razionale d'intervento di un qualsiasi trattamento medico – es: chirurgia) e un effetto legato al contesto psicosociale nel quale tale intervento è somministrato al paziente (dalla vista del personale sanitario all'odore del farmaco, dalle suggestioni verbali del personale sanitario alle sensazioni tattili dei macchinari ai quali il paziente è eventualmente collegato).

Il **contesto psicosociale**, pertanto (ovvero tutto ciò che comunica il paziente in concomitanza con la somministrazione di una terapia farmacologica o l'esecuzione di un intervento medico di qualsiasi tipo) rappresenta quello che si indica come "componente psicologica di una terapia" e ne può (qualche volta, come nel caso dell'analgesia farmacologica) cambiare gli esiti a seconda delle aspettative indotte nei pazienti.

Il ruolo del contesto sugli outcome di un intervento terapeutico: l'esempio dell'analgesia farmacologica Ad influire sul risultato netto di un trattamento analgesico è il contesto

Ad influire sul risultato netto di un trattamento analgesico è il contesto in cui il farmaco è somministrato al paziente.

A questo proposito, sono classificabili 4 situazioni, che vanno indicate come: 1) contesto positivo; 2) contesto negativo; 3) assenza di contesto; 4) significato del contesto.

Di seguito una breve disamina di queste situazioni paradigmatiche

Contesto positivo

Si intende per contesto positivo una situazione in cui, nel caso specifico, la somministrazione di un analgesico ad un paziente è accompagnata

MAGAZINE



TI magazine 2019 A4 32pp 06.indd 9 20/06/19 12:33

da suggestioni verbali positive da parte del terapeuta (placebo), al fine di indurre l'individuo trattato ad avere aspettative positive sul trattamento in questione (induzione di effetto placebo).

A livello neurobiologico, la somministrazione di placebo determina l'attivazione di determinate regioni cerebrali, a livello sottocorticale e corticale, a cui segue una deattivazione totale delle aree cerebrali facenti parte della cosiddetta "neuromatrice" per il dolore (sistema limbico, giro del cingolo). La loro deattivazione produce riduzione della percezione dolorifica del paziente trattato.

L'inibizione di queste aree è resa possibile dal rilascio di due neurotrasmettitori: gli oppioidi (rilasciati soprattutto a livello della corteccia cingolata anteriore) e i cannabinoidi (che agiscono sui recettori CB-1 – bersaglio dei cannabinoidi esogeni che vengono somministrati, da alcuni, nella terapia del dolore).

L'attivazione delle vie biochimiche degli oppioidi e dei cannabinoidi, pertanto, resa possibile dal placebo, è in grado di anticipare la riduzione attesa del dolore.

Contesto negativo

Si intende per contesto negativo una situazione in cui, nel caso specifico, la somministrazione di un analgesico ad un paziente è accompagnata da suggestioni verbali negative da parte del terapeuta (nocebo), al fine di indurre l'individuo trattato ad avere aspettative negative sul trattamento in questione (induzione di effetto nocebo).

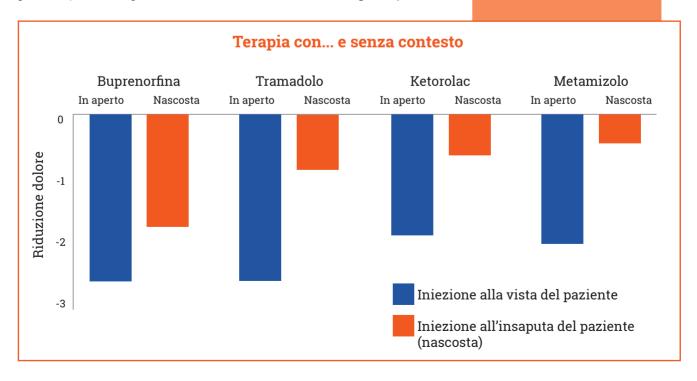
L'induzione di aspettative negative porta ad aumento dell'ansia anticipatoria che, mediata dalle regioni pre-frontali, in particolare dalle cortecce orbito-frontali, attiva la colecistochinina (CCK), la quale ha un effetto amplificante il dolore (in modo analogo a quanto provato dal dentista quando sentiamo dolore anche se il trapano non ha ancora toccato il dente sul quale intervenire).

Assenza di contesto

Si intende per assenza di contesto una situazione nella quale l'atto terapeutico (nel caso specifico, la somministrazione di analgesico) avviene



Figura 1



senza che il paziente abbia aspettative sullo stesso (ad esempio perché non sa se e quando verrà trattato, qualora il trattamento sia effettuato da una macchina all'insaputa del paziente).

Questa situazione, rilevabile nella pratica clinica, trova riscontro nel mondo reale quando si ha a che fare con pazienti con deficit cognitivo, che non sono in grado di percepire coscientemente il beneficio di un qualsiasi intervento terapeutico.

Gli studi disponibili sull'analgesia e l'iperalgesia, effettuati in questa situazione particolare con diversi analgesici (fig.1), hanno mostrato che l'azione di un farmaco, somministrato in piena vista al paziente, non è la stessa osservata con lo stesso farmaco somministrato all'insaputa del paziente, a parità di dosaggio. Nello specifico, il beneficio (analgesia) o gli effetti negativi attesi (iperalgesia) sono meno marcati e insorgono con una cronologia diversa rispetto al trattamento in piena vista del paziente proprio a causa della mancanza di un effetto placebo (o nocebo) manifesti.

Significato del contesto

Il contesto, oltre che essere positivo e negativo, può avere anche un determinato significato: ad esempio, nel caso specifico del dolore, questa condizione può assumere anche un significato positivo. Ciò è quanto succede nell'atteggiamento diverso del paziente di fronte al dolore oncologico e a quello associato a chirurgia: mentre nel primo caso, il dolore è associato ad aspettativa chiaramente negativa (percezione elevata del rischio di morte associato), nel secondo caso, invece, si associa ad aspettative migliori, in ragione del razionale positivo della chirurgia, che è quello di ripristinare condizioni di vita sicuramente migliori di quelle precedenti l'intervento.

In questo senso, la somministrazione di suggestioni verbali favorevoli nel setting post-operatorio può migliorare la tollerabilità al dolore acuto post-operatorio (grazie all'attivazione, evocata dal placebo, delle vie biochimiche degli oppioidi e dei cannabinoidi), in prospettiva di un recupero funzionale post-intervento.

Riassumendo

Un antidolorifico può dare una risposta diversa a seconda del contesto in cui viene somministrato il farmaco.

La diversa percezione del dolore sopra indicata, ci dice che:

- la componente psicologica gioca un ruolo fondamentale sull'esito di qualsiasi atto terapeutico
- questa componente attiva meccanismi cerebrali che amplificano le aspettative positive o negative riguardo ad un qualsiasi trattamento o intervento medico
- occorre sempre contestualizzare il setting di somministrazione del trattamento terapeutico, in quanto questo può fare la differenza, in termini di outcome

Bibliografia

- Benedetti F et al. Increasing uncertainty in CNS clinical trials: the role of placebo, nocebo, and Hawthorne effects. Lancet Neurol. 2016 Jun;15(7):736-747.
- 2. Palermo S et al. Pain anticipation: an activation likelihood estimation meta-analysis of brain imaging studies. Hum Brain Mapp. 2015 May;36(5):1648-61
- Cormie PJ et al, Control of pain in adults with cancer: summary of SIGN guidelines. BMJ. 2008 Nov 5:337:a2154.
- 4. 4. Benedetti F et al. Pain as a reward: changing the meaning of pain from negative to positive co-activates opioid and cannabinoid systems. Pain. 2013 Mar;154(3):361-7



MAGAZINE

TI magazine 2019 A4 32pp 06.indd 11 20/06/19

Diagnosi e terapia del dolore: sintesi di 3 relazioni

In linea con la mission di questa società scientifica, il dolore è stato al centro del secondo congresso nazionale di SI-G.U.I.D.A. Oltre alle relazioni descritte nelle pagine precedenti, si è svolta una interessante tavola rotonda incentrata sull'applicazione della Legge 38.

In queste pagine diamo conto di tre interessanti relazioni incentrate sulla diagnosi e sul trattamento del dolore declinato nelle sue diverse tipologie: muscolo-scheletrico, osteo metabolico e chirurgico.

La diagnosi differenziale clinica del dolore muscolare

Highlights tratti dalla relazione della prof.ssa **Giulia Letizia Mauro** Cattedra di Medicina Fisica e Riabilitativa, Università degli Studi di Palermo

Dati epidemiologici

Il dolore muscolare rappresenta, nei paesi industrializzati, un problema sociale rilevante: i costi sociosanitari ad esso associati sono secondi soltanto alle malattie cardiovascolari (CV). In Europa è stata stimata una prevalenza del 35% nella popolazione generale. Il sesso femminile risulta essere il genere più colpito (54% vs. 45%) in un'età compresa tra i 27 e i 50 anni. Inoltre, I pazienti con dolore muscolare che si rivolgono ad uno specialista di terapia del dolore oscillano tra il 30% e l'85%.

Cenni sulle principali caratteristiche del dolore muscolare

Il dolore muscolare è un dolore prevalentemente acuto ed è più efficace nel produrre cambiamenti neuroplastici centrali rispetto all'input cutaneo. A differenza di quello cutaneo (pungente e acuto), il dolore muscolare viene definito come profondo e crampiforme ed è riferito anche ad altre strutture somatiche.

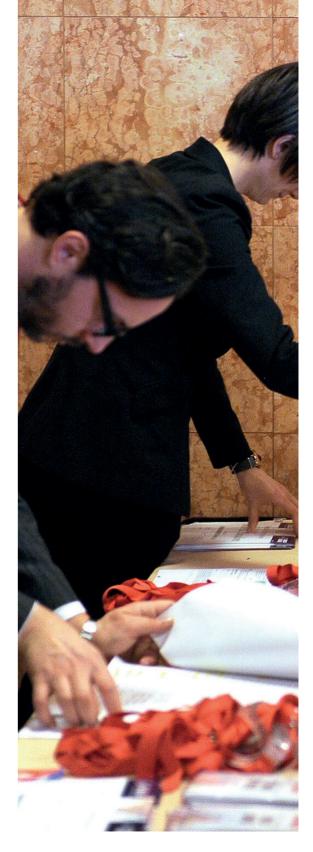
Il dolore muscolare può essere traumatico diretto (flogosi, lacerazione, ematoma), indiretto o misto, disfunzionale-posturale, psicosomatico o riferito.

Se cronicizza, invece, il dolore può determinare alterazioni anatomo-funzionali in aree cerebrali.

Il dolore muscolare cronico è un dolore profondo, spesso poco localizzato; risponde alla digitopressione del muscolo e/o attivazione volontaria e spesso risulta essere riferito a distanza.

Tra le patologie muscolari dolorose croniche di più frequente riscontro ambulatoriale vi sono la sindrome fibromialgica e la sindrome miofasciale.

Ecco, di seguito, una breve disamina della diagnosi di queste due condizioni cliniche.



Cenni sulla diagnosi di fibromialgia

La fibromialgia (FM) è una patologia reumatica, caratterizzata da dolori muscolari diffusi, rigidità, facile affaticabilità, disturbi del sonno e spesso anche disturbi della sfera affettiva.

Il dolore muscolare associato alla FM è diffuso e multifocale, varia di intensità durante la giornata, talvolta migra da una regione corporea ad un'altra, è esacerbato da fattori esterni e/o psicologici e si associa a crampi, a debolezza muscolare e a riduzione della forza, prevalentemente per attività aerobiche.

La diagnosi di FM si basa essenzialmente sulla valutazione clinica del paziente, sul soddisfacimento di specifici criteri e sull'esclusione di altre ipotesi diagnostiche (polimialgia reumatica, polimiosite).

I criteri diagnostici dell'American College of Rheumatology del 1990 per la FM individuano la malattia in presenza di dolore diffuso da almeno 3 mesi e rilievo di dolorabilità alla digitopressione di almeno 11/18 Tender Points (punti dolenti alla pressione localizzati in parti ben individuate del corpo; il dolore è evocato solo nel luogo dove si trova il tender point e mai a distanza).

I nuovi criteri diagnostici utilizzano molto due indici, che sono il WPI (Widespread Pain Index) e i sintomi associati (SS= Symptom Scale). Tali criteri valutano le aree dolorose riferite dal paziente su un'immagine corporea. Il punteggio totale ottenuto in ognuna di queste due scale (WPI \geq 7 e SS \geq 5 o WPI 3-6 e SS >9) permette di porre diagnosi di FM.

Cenni sulla sindrome miofasciale e la diagnosi di malattia

La sindrome miofasciale è una condizione dolorosa muscolo-scheletrica caratterizzata da dolore locale e riferito, descritto come sordo e profondo, determinato dalla presenza di trigger point miofasciali in qualsiasi regione corporea. L'incidenza è pari al 65% nelle donne e al 37% per gli uomini, mentre l'età dei pazienti che ne sono affetti è compresa tra i 30 e i 60 anni.

I trigger point sono un'area di ipersensibilità circoscritta di muscolo o fascia-banderella palpabile indurita e dolente alla palpazione. La digitopressione del TP evoca a distanza dolore riferito nella cosiddetta "target area" (area bersaglio o zona di riferimento) e una contrazione muscolare localizzata (twitch).

Nessun esame strumentale è attualmente in grado di fornire un risultato diagnostico specifico per i Trigger point. La clinica, però, offre la possibilità di avere un minimo di certezza diagnostica, evidenziando come nei pazienti affetti dalla sindrome in questione sia presente dolore muscolare, distrettuale e costrittivo, una debolezza muscolare distrettuale, associata a rigidità. Il tutto è accompagnato da pallore, sudorazione eccessiva, vertigini e alterazioni propriocettive.

Tabella 1 – Esempio di differenze principali tra diagnosi di fibromialgia e sindrome miofasciale

gia e sinurome imorasciale		
Fibromialgia	Sindrome miofasciale	
Presenza tender point	Presenza trigger point	
	Dolore spontaneo in corrispon- denza trigger point, che proietta- no dolore in aree distanti	
Presenza di depressione, ansia, astenia	Pallore, sudorazione eccessiva, alterazioni propriocettive	



MAGAZINE 13

Dolore in chirurgia ortopedica

Highlights tratti dalla relazione del prof. **Umberto Tarantino**Ordinario Malattie Apparato Locomotore Università "Tor Vergata" Roma,
Presidente della società G.U.I.D.A

Introduzione

Gli interventi di chirurgia ortopedica sono frequentemente gravati da dolore elevato. In acuto, il dolore è la risultante del dolore infiammatorio (risultante dalla liberazione di mediatori dell'infiammazione dal tessuto leso) e del dolore nocicettivo (da attivazione nocicettori in seguito all'insulto dei tessuti).

In cronico si può aggiungere il dolore neuropatico (caratterizzato da una sensibilizzazione periferica dei nocicettori a livello periferico e a livello centrale midollare).

Gli obiettivi della terapia antalgica post-operatoria da conseguire nel paziente ortopedico sono quello di alleviare la sofferenza dei pazienti e di facilitare, grazie alla riabilitazione, il rapido recupero della funzionalità del paziente traumatizzato o sottoposto ad intervento di chirurgia articolare. Questo goal può essere raggiunto attraverso la limitazione della reazione infiammatoria e il contrasto alla trasmissione dello stimolo nocicettivo, sia a livello periferico che centrale.

Fattori predittivi del dolore post-operatorio

Alcune caratteristiche cliniche possono predire fino al 70% del rischio di dolore post-operatorio. Queste sono: l'età e il sesso del paziente, alcuni aspetti psicosociali e culturali, il tipo di chirurgia eseguita, la gravità del quadro clinico e la presenza di comorbilità del paziente.

È stato dimostrato, ad esempio, come il dolore in chirurgia ortopedica risulti essere inversamente proporzionale all'età e maggiormente frequente nel sesso femminile.

Al contempo, la valutazione del quadro clinico (comorbilità, farmacoterapia) è utile per guidare "proattivamente" una gestione mirata ed incisiva del dolore post-operatorio.

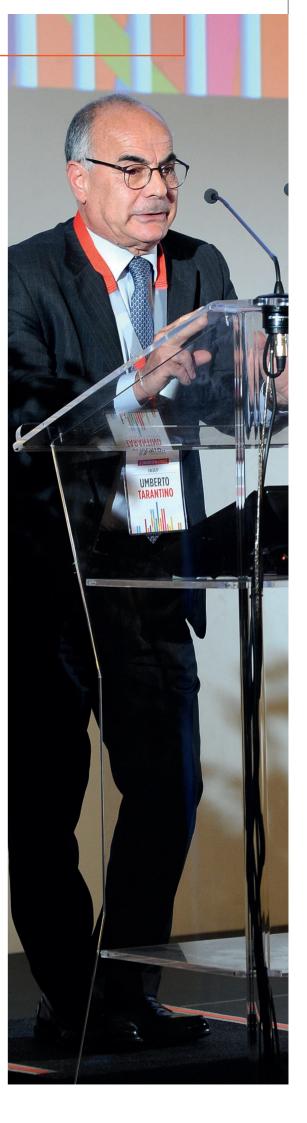
Per fare alcuni esempi:

- l'obesità è associata ad uno stato pro-infiammatorio e la percezione del dolore nel post-operatorio è associata ad un aumentato BMI
- la depressione pre-operatoria è correlata al dolore cronico post-operatorio (CPSP) con un livello di evidenza A1
- l'uso di statine, almeno un mese prima dell'intervento, è associato ad un aumento significativo del consumo di oppioidi nel post-operatorio. Inoltre, nelle prime 3 giornate post-operatorie, chi fa uso di statine necessita maggiormente di morfinoterapia per il controllo del dolore
- l'uso cronico di oppioidi nel periodo pre-operatorio può avere un impatto negativo dopo l'intervento ortopedico.

Importanza del timing chirurgico

La gestione del dolore in ortopedia e in traumatologia deve iniziare prima dell'intervento per migliorare i tempi di ripresa: uno studio osservazionale condotto su 1.206 pazienti di età >50 anni, con frattura di femore unilaterale, ha mostrato che il gruppo di pazienti trattato entro le prime 24 ore dal trauma sperimenta dolore minore per intensità e durata nel corso della degenza ospedaliera.

Il controllo del dolore post-operatorio, pertanto, conduce ad una minore durata della degenza, minori tempi di recupero e riduzione dei costi sanitari.



Da ultimo, un dolore post-operatorio ben controllato riduce il rischio di delirium (causa di aumento della mortalità a 2 anni) e di algodistrofia (una durata prolungata di intervento chirurgico aumenta il rischio di algodistrofia, che può essere ridotto grazie al blocco periferico antalgico).

Cenni di terapia analgesica

Per la gestione del dolore post-operatorio non esiste un protocollo standardizzato ma è necessario un approccio personalizzato.

In presenza di trauma, le opzioni terapeutiche consigliate dalle linee guida vigenti sono le seguenti:

- paracetamolo ed oppiacei costituiscono la base farmacologica di gestione del dolore del dolore post-operatorio
- l'utilizzo di ketorolac, quando possibile, si dimostra utile per il controllo post-operatorio e per ridurre le dosi di oppiacei somministrati
- gabapentin e pregabalin forniscono una migliore analgesia post-operatoria, riducendo anch'essi il consumo di oppiacei

Gli effetti additivi e sinergici di diverse classi di analgesici si traducono in dosi efficaci più basse e in una riduzione degli effetti avversi di ogni singolo farmaco.

Nella chirurgia di elezione, la gestione farmacologica del dolore post intervento di artroplastica (anca o ginocchio) prevede il ricorso ad oppioidi, FANS e/o paracetamolo, gabapentin o pregabalin, ketamina.

Invece, la gestione intraoperatoria del dolore si basa sul ricorso ad iniezioni intra-articolari di acido tranexamico e di anestetici locali. L'utilizzo di morfina intra-articolare a scopo analgesico, invece, non risulta efficace nella chirurgia protesica.

Dolore e malattie ossee: focus su dolore associato a fratture osteoporotiche

Highlights tratti dalla relazione del prof. **Davide Gatti** Professore di Reumatologia, Università di Verona

Introduzione

Si intende per frattura qualsiasi evento che causa un'interruzione della continuità di un osso. Può essere determinata da un trauma che supera la forza di resistenza di un osso sano, oppure da fragilità ossea, come nel caso dell'osteoporosi.

Molti pazienti con fratture osteoporotiche possono essere pauci-sintomatici; altri, invece, sperimentano, inizialmente un dolore acuto, quasi completamente nocicettivo, che può diventare, successivamente, neuropatico e poi cronico.

Meccanismi sottostanti al dolore nell'osteoporosi

La massa ossea tende, naturalmente, a declinare con l'età, a differenza della densità delle fibre nervose sensitive: ciò comporta un incremento "relativo" dell'innervazione ossea che rende l'osso più sensibile agli stimoli dolorosi. Inoltre, i processi di sensitizzazione periferica e centrale giocano un ruolo significativo nella cronicizzazione del dolore osseo.

I nocicettori ossei vanno incontro a modificazioni e sensitizzazioni a seguito dell'abbassamento del pH e grazie alla presenza di alcuni mediatori pro-infiammatori (citochine) e di mediatori algogeni (sostanza P, CGRP, VIP e NP-Y, per fare alcuni esempi).





TI magazine 2019 A4 32pp 06.indd 15 20/06/19 12:33

Inoltre, i neuropeptidi influenzano la microstruttura ossea e la regolazione del turnover osseo locale.

Pertanto, il coinvolgimento della nocicezione, dell'infiammazione, dell'angiogenesi e dei neuropeptidi associati alla proliferazione cellulare contribuiscono al progredire del dolore associato a osteoporosi.

Cenni sulla terapia antalgica

Il dolore rappresenta il più frequente motivo di visita medica: per questa ragione, l'obiettivo dello specialista consiste non solo nell'eliminare la causa patogena responsabile del dolore (fragilità ossea, causa di fratture), ma nell'agire, contemporaneamente, sulla sintomatologia dolorosa, per permettere un'accettabile convivenza con il dolore.

Le opzioni di trattamento attuali si basano sull'impiego di anti-infiammatori (FANS e COXIB), paracetamolo, codeina e altri analgesici centrali:

- gli anti-infiammatori sono efficaci nel trattamento del dolore osseo. Il loro impiego, tuttavia, si scontra con problemi di dosaggio e di durata del trattamento, in ragione dell'insorgenza di eventi avversi importanti. Va ricordato, a questo proposito, che l'osteoporosi colpisce prevalentemente individui anziani affetti da malattie CV, notoriamente soggetti, proprio in base all'età, ad andare incontro, naturalmente, a declino della funzione renale. Inoltre, proprio in ragione della presenza di comorbilità, sono più frequentemente soggetti a politerapia. Sarebbe opportuno, inoltre, al fine di ottimizzarne l'impiego, utilizzare dosi equivalenti dei diversi FANS (come raccomandato in tutte le linee guida sulla gestione del dolore associato a malattie ossee), in modo analogo a quanto si fa per gli steroidi
- il paracetamolo ha un meccanismo d'azione centrale e può risultare non efficace nei casi di dolore infiammatorio, inoltre, sebbene sia una molecola utilizzata da decenni, spesso si mette in dubbio la sua sicurezza, partendo da dati gravati da bias.
- la codeina è un oppioide debole che agisce, in parte, dopo conversione in morfina ad opera del citocromo P450 2D6, enzima espresso in maniera non omogenea fra la popolazione.
- tramadolo, analogamente alla codeina, interagisce con il citocromo P450 e si associa a variabilità genetica interindividuale. Alcuni dati hanno anche associato il suo impiego ad una sindrome serotoninergica
- una considerazione valida per tutti gli oppiacei è che, per funzionare bene, devono essere titolati fino alla massima tollerabilità possibile. In presenza di eventi collaterali (nausea, vomito, costipazione, edema...) è consigliato lo switch terapeutico, associato ad un impiego di farmaci utili per la risoluzione dell'effetto collaterale osservato.

Il futuro della terapia analgesica

Molte speranze sono riposte nella prossima disponibilità di farmaci in grado di inibire il NGF (Nerve Growth Factor): l'80% delle fibre nervose provenienti dal tessuto osseo risulta sensibile a questo fattore di crescita. La sua inibizione, pertanto, potrebbe inibire la gemmazione di strutture nervose (soprattutto fibre CGRP), responsabili della conduzione degli stimoli dolorosi provenienti dall'osso.



Treat-to-target: un nuovo metodo per gestire l'osteoartrosi

Highlights tratti dalla relazione del Dr. **Raghu Raman**Academic Department of Orthopaedics
Hull and East Yorkshire NHS Trust Castle Hill Hospital, Cottingham, UK

Introduzione: perché ricorrere alla strategia treat-to-target?

Una caratteristica comune delle patologie croniche è quella della loro difficoltà di gestione a lungo termine, in ragione dell'eterogeneità della popolazione colpita, dell'ampia disponibilità di agenti terapeutici disponibili e della presenza di diverse Linee Guida e pratiche cliniche esistenti.

Di fronte a questo problema, si è progressivamente affermata l'idea di avere un obiettivo terapeutico chiaro, da perseguire con la terapia più appropriata, insieme all'individuazione di marker surrogati da utilizzare per monitorare la progressione di malattia, al fine di rendere possibile una gestione più uniforme di queste patologie.

Questa filosofia di approccio terapeutico, nota con l'acronimo T2T (treat-to-target), è stata ormai sposata, con successo, da quasi 9 anni nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR), e si basa sull'idea che il paziente con AR possa e debba raggiungere un obiettivo ben definito nella terapia, che è quello della remissione o della bassa attività di malattia.

L'approccio T2T, inoltre, è già realtà anche nel trattamento di altre patologie croniche come il diabete e le malattie cerebro-vascolari, per le quali sono stati individuati altrettanti target terapeutici e marker surrogati per monitorare il progresso della malattia.

Fattori di ostacolo attuali all'implementazione della strategia treat to target

Ancora oggi, l'OA si connota, tra le patologie croniche, per la presenza di numerosi aspetti da definire in maniera univoca, dagli obiettivi del trattamento alla progressione di malattia (monitorata mediante biomarcatori appropriati), dalla definizione della gravità dei sintomi alle aspettative del paziente.

Inoltre, a fronte dell'esistenza di molteplici Linee Guida sul trattamento dell'OA, manca ancora una strategia condivisa sulla gestione a lungo termine della malattia.

Con l'obiettivo di dare risposta a queste domande ancora inevase, si è riunito, nel corso del congresso ISIAT (International Symposium Intra Articular Treatment) 2017, il TEP (Technical Expert Panel), un board di esperti coordinato dal prof. Alberto Migliore, che ha promosso una consensus conference in merito all'adozione di un approccio T2T per la gonartrosi.

Gli elementi chiave per l'implementazione di una strategia terapeutica T2T sono: 1) un target; 2) uno strumento per misurarne il raggiungimento; 3) la disponibilità di opzioni di trattamento che rendono fattibile il raggiungimento del target.



MAGAZINE

La consensus ha coinvolto uno Steering Committee di 7 membri che, sulla base di una rassegna sistematica della letteratura, ha redatto un documento provvisorio con l'implementazione di due "overarching principles" (principi cardine) e la formulazione di 11 GCP (Good Clinical Practice). Successivamente, 25 esperti internazionali hanno discusso, aggiornato, modificato e votato le singole raccomandazioni, esprimendo il livello di consenso per ciascuna di esse.

Cenni sui risultati emersi dalla ricerca di letteratura

Su 1.467 articoli di letteratura in merito al trattamento della gonartrosi, nessuno di essi aveva riferito di un impiego della strategia T2T in questa condizione clinica. Dall'analisi è emerso anche che i parametri più comunemente utilizzati per misurare l'outcome del trattamento erano il punteggio WOMAC (51,87% degli studi) ed il VAS (44,99%). Nel 16,43% degli studi identificati si è parlato anche di safety (in termini di eventi avversi seri), mentre nell'1,64% degli studi si è affrontato anche il tema dell'aderenza terapeutica.

È stato documentato, infine, che i livelli di cut off delle misure di outcome utilizzate per l'inclusione nei trial clinici sulla gonartrosi erano dati da un punteggio VAS "dolore", da un punteggio NRS (scala di classificazione numerica) o da un valore dell'indice algofunzionale di Lequesne uguale o superiore a 4.

Elenco degli "overarching principle" e degli "statement GCP"

Il processo di distillazione della letteratura e di formulazione delle raccomandazioni sottoposte a metodologia di valutazione mediante consenso ha portato all'implementazione di due "principi cardine" e di undici raccomandazioni di "buone pratiche cliniche".

Di seguito, una loro descrizione riassuntiva nelle tabelle 1 e 2:



Tabella 1 – Principi cardine alla base dell'adozione della strategia treat-to-target (T2T) nell'osteoartrosi

Il trattamento dell'OA (soprattutto del ginocchio) deve basarsi su processo decisionale condiviso medico-paziente.

L'obiettivo della gestione dell'OA del ginocchio deve consistere nel raggiungimento del massimo miglioramento possibile della qualità di vita del paziente nel lungo termine, da conseguire tramite il controllo dei sintomi, la prevenzione del danno strutturale, il miglioramento del movimento e l'autogestione della malattia (essenziale nella gestione di una patologia cronica).



TI magazine 2019 A4 32pp 06.indd 18 20/06/19 12:33

Ra

MAGAZINE 19

cologici né con quelli non farmacologici.

Riassumendo

Il livello di consenso è risultato unanime tra i 25 esperti coinvolti per quanto riguarda gli "overarching principles" e pressochè unanime per 8 raccomandazioni delle 11 sottoposte a votazione. I risultati ottenuti, pertanto, fanno ben sperare nella prossima adozione di un approccio di trattamento treat-to-target anche nell'OA, con particolare riferimento alla gonartrosi.

In conclusione, declinando gli elementi chiave per l'implementazione di una strategia terapeutica T2T, l'obiettivo principale del trattamento per l'OA del ginocchio dovrebbe essere quello del miglioramento clinico e del raggiungimento del Patient Acceptable Symptom State (PASS), ovvero del livello più elevato di sintomi oltre il quale il paziente, in quel determinato momento, ritiene di star bene. Per fare ciò, è opportuno che il trattamento inizi il prima possibile con la diagnosi di OA sintomatica ed includa sia le opzioni farmacologiche che quelle non farmacologiche.

Nel prossimo futuro, dunque, gli obiettivi da raggiungere consistono nel validare queste raccomandazioni e nell'arrivare ad identificare l'OA sempre più precocemente, al fine di trarre il massimo beneficio dall'intervento terapeutico.



Non tutti i prodotti con acido ialuronico sono uguali

Highlights tratti dalla relazione del prof. **Thierry Conrozier** Dipartimento di Reumatologia, Belfort, France

Introduzione

La viscosupplementazione (VS) è un trattamento sintomatico per l'osteoartrosi (OA), che consiste nell'effettuazione di una o più iniezioni intra-articolari di soluzione di acido ialuronico (AI) a peso molecolare elevato, con l'obiettivo di ripristinare le proprietà viscoelastiche del liquido sinoviale, soggette ad una riduzione qualitativa e quantitativa con l'avanzare degli anni o in corso di patologia artrosica.

Ad oggi, la maggior parte delle società scientifiche internazionali raccomanda il ricorso alla VS per la gestione dell'OA dolorosa del ginocchio; tuttavia un limitato numero di società non ne raccomanda l'uso se non in alcuni condizioni particolari, per via dell'eterogeneità ancora elevata dei risultati degli studi in letteratura.

Acidi ialuronici diversi danno risultati di efficacia differenti e non sovrapponibili (assenza effetto di classe).

Cause di eterogeneità dei risultati di efficacia della viscosupplementazione

Tra le cause dell'elevata eterogeneità dei risultati di efficacia osservati con questa tecnica (differenze metodologiche delle metanalisi, scelta di misure di outcome e di tecniche di esecuzione della terapia intra-articolare non appropriate), gioca un ruolo chiave la diversità dei prodotti utilizzati per la VS.

Già nel 2005, una review Cochrane che aveva documentato l'efficacia dell'intervento di VS nell'OA, con effetti e benefici osservati sul dolore, la funzione e la valutazione percepita dal paziente del proprio stato di salute (patient global assessment), suggeriva come la grandezza dell'effetto osservato (effect size metanalisi) variasse in base al prodotto utilizzato (1).

A distanza di 10 anni, le conclusioni della review Cochrane sono state sostanzialmente confermate nel consensus statement relativo alla VS dell'European Viscosupplementation Group (2) che, dopo lavoro di metanalisi condotto su 68 trial, ha affermato che "...i vari prodotti utilizzati per la VS differiscono in modo ampio tra di loro, al punto che non è possibile estrapolare sic et simpliciter i risultati di uno studio clinico ottenuti con un prodotto per confermare l'efficacia e la sicurezza di un'altra formulazione di acido ialuronico somministrato per via intra-articolare (AI IA) – assenza di effetto di classe".

D'altro canto, nella stessa metanalisi, è stata suggerita l'esistenza di un vantaggio di efficacia e di safety per i prodotti a base di AI per la terapia intra-articolare aventi un peso molecolare maggiore e per quelli derivati da processi di fermentazione biologica (2).



MAGAZINE 21

Tl magazine 2019 A4 32pp 06.indd 21 20/06/19 12:33

Fattori alla base dell'eterogeneità delle varie formulazioni di acido ialuronico utilizzate nella viscosupplementazione

Differenze di origine

La molecola di AI è, chimicamente parlando, un glicosaminoglicano non-solfato, costituito da una successione ripetuta di monomeri di acido D-glucuronico e di N-acetil-glucosamina (**fig.1**). Nel liquido sinoviale normale, il peso molecolare medio dell'AI endogeno è di circa 6 milioni di Dalton (10.000 unità disaccaridiche), mentre la sua concentrazione è pari a 3 mg/ml.

Il prodotto iniettato per la VS consiste, in gran parte, di acqua (97.5 a 99%), AI (1-2,5%), una sostanza tampone (NaCl, Na $_2$ HPO $_4$, NaH $_2$ PO $_4$) - avente lo scopo di raggiungere un pH simile a quello del

liquido fisiologico - nonchè da altre sostanze come sorbitolo, mannitolo, e, recentemente, anche da corticosteroidi.

L'AI utilizzato per la VS può essere ottenuto tramite estrazione da cresta di gallo, o mediante biofermentazione in colture di *Streptococcus equi*. Prima della solubilizzazione, la sostanza ottenuta ha l'aspetto del cotone. È una molecola molto fragile e sensibile al calore, all'umidità e allo stress meccanico. Durante la preparazione, viene maneggiata con molta attenzione a temperatura e umidità controllata; ciò nonostante, perde gran parte del suo peso molecolare (da 3 milioni di Dalton a 2 milioni) in fase di solubilizzazione e, successivamente, in fase di sterilizzazione. La qualità del prodotto finale è determinata dalla cura con cui vengono eseguiti i passaggi di produzione.

Differenze di struttura galenica

Gli AI si dividono in due grandi categorie: i lineari e i cross-linkati. Gli AI lineari presentano pesi molecolari variabili, compresi tra 0,5 e 3,6 MDa, mentre gli AI cross-linkati si caratterizzano per pesi molecolari superiori a 6MDa.

Va sottolineato che, mentre i primi mostrano un'azione prevalente di viscoinduzione, i secondi hanno un'azione prevalente di VS.

Ruolo delle differenze di peso molecolare di concentrazione

L'AI è un glicosaminoglicano che svolge un ruolo chiave nel fluido sinoviale e nella matrice cartilaginea. In particolare, le proprietà del fluido sinoviale dipendono dalle concentrazioni di acido ialuronico e dal suo peso molecolare che, in presenza di OA, risultano ridotti.

Vantaggi del cross-linking

L'AI cross-linkato rappresenta la categoria di acidi ialuronici sviluppata più recentemente rispetto alle forme lineari. La tecnologia del cross-linking ha permesso di aumentare il peso molecolare di AI e, di conseguenza, il tempo di permanenza nell'articolazione, nonché le proprietà reologiche del prodotto finito (3).

Inoltre, con l'allungamento dei tempi di permanenza a livello articolare, può essere ridotto con successo il numero di iniezioni intra-articolari: stando ad un editoriale pubblicato nel 2016 (4), il numero raccomandato di iniezioni è pari, in media, a 5 per gli AI lineari con PM<1 MDa; a 3 per gli AI con range di PM intermedio (1-3 MDa) e a 1 per gli AI cross-linkati (**tab.1**).

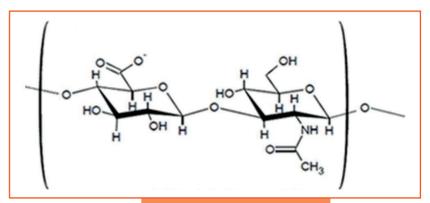
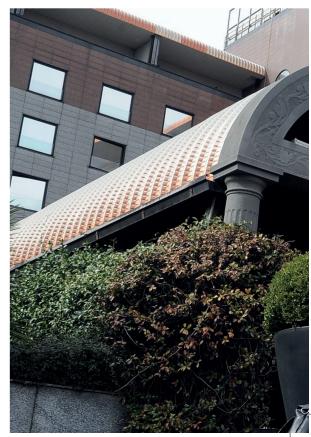


Figura 1 Struttura base acido ialuronico

Il meccanismo d'azione degli AI è influenzato dal peso molecolare.



22

Tabella 1 – Numero di iniezioni intra-articolari da praticare in base all'acido ialuronico utilizzato		
Tipologia acido ialuronico Numero iniezio		
AI lineare (<1 MDa)	5	
AI lineare (compreso tra 1 e 3 MDa)	3	
AI cross-linkato	1	

Riassumendo

Per concludere, i prodotti per la viscosupplementazione variano in termini di origine, peso molecolare, concentrazione, volume iniettabile, farmacocinetica, e struttura molecolare. La letteratura suggerisce che gli AI ad alto peso molecolare sono più efficaci rispetto a quelli a basso peso molecolare.

In ragione dell'eterogeneità di risultati ottenuti e al fine di rendere possibile un confronto rigoroso della efficacia e della tollerabilità dei diversi tipi di viscosupplementazione con AI, sarebbe auspicabile la prossima messa a punto di studi comparativi, da effettuare su popolazioni di pazienti ben più ampie di quelle reclutate negli studi attualmente pubblicati.

Bibliografia:

- Bellamy N et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Apr 19;(2):CD005321. Review.
- Altman RD et al. Product Differences in Intra-articular Hyaluronic Acids for Osteoarthritis of the Knee. Am J Sports Med. 2016 Aug;44(8):2158-65. doi: 10.1177/0363546515609599. Epub 2015 Nov 17.
- 3. De Lucia O. Terapia infiltrativa con acido ialuronico: Hylastan SGL-80. The Journal of Sport and Anatomy (2014):00-32-37.
- 4. Conrozier T. Optimizing the effectiveness of viscosupplementation in non-knee osteoarthritis. Joint Bone Spine 2016; 83(1): 1-2.



TI magazine 2019 A4 32pp 06.indd 23 20/06/19 12:33

Appropriatezza della viscosupplementazione

Highlights tratti dalla relazione del prof. **Alberto Migliore** Unità di Reumatologia, Ospedale S. Pietro, Roma

Introduzione

La viscosupplementazione (VS) con acido ialuronico (AI) rappresenta una strategia terapeutica molto diffusa nella gestione dell'osteoartrosi (OA), in quanto in grado di ridurre la sintomatologia e di migliorare la qualità della vita dei pazienti affetti dalla malattia.

Tuttavia, le raccomandazioni a supporto della VS con AI sono contraddittorie per diverse ragioni (differenze metodologiche delle metanalisi incluse nelle Linee Guida, differenze di efficacia e di composizione delle diverse formulazioni impiegate di AI, le modalità di esecuzione della terapia infiltrativa e i setting nei quali viene praticata...).

La crescente complessità delle cure mediche, che si può tradurre, per alcuni pazienti, nel mancato godimento di cure efficaci e necessarie e, in altri, nel sottoporsi a procedure inutili, introduce il problema della valutazione dell'appropriatezza di una procedura (o trattamento) in Medicina.

Come si valuta l'appropriatezza di una procedura clinica

Quando gli aspetti di un trattamento o di una procedura clinica rimangono oggetto di discussione e controversie, si ricorre allora, nella valutazione dell'appropriatezza, ad una metodologia (quella delle Consensus Conference mediante metodo Delphi) che si realizza attraverso la produzione di rapporti di valutazione della letteratura scientifica, discussi da una "Giuria" composta da professionisti sanitari e da altre figure professionali e sociali.

Al panel multidisciplinare viene affidato il compito di effettuare una revisione della letteratura sull'argomento in questione. Il gruppo promotore identifica - sulla base della revisione della letteratura - i fattori

Una **procedura è appropriata** se il beneficio atteso (ad es: un aumento dell'aspettativa di vita, il sollievo dal dolore. il miglioramento della capacità funzionale) supera le eventuali consequenze negative (ad es: mortalità, morbosità, ansia, dolore, tempo lavorativo perso) con un margine sufficientemente ampio, tale da ritenere che valga la pena effettuarla. Al contrario. viene considerata **inappropriata** una procedura in cui il rischio sia superiore ai benefici attesi.



Tl magazine 2019 A4 32pp 06.indd 24 20/06/19 12:33

che devono essere considerati nel valutare se una certa procedura è appropriata o meno, costruendo tanti scenari clinici quanti sono quelli che risultano dalla possibile combinazione dei fattori considerati.

Dopo il dibattito, ciascuno dei membri coinvolti esprime la sua opinione sulle raccomandazioni discusse mediante voto compreso tra 0 e 10 per esprimere disaccordo, accordo subordinato a particolari condizioni o accordo pieno. Per ogni raccomandazione sottoposta a votazione, si calcola il punteggio mediano, mentre il livello di consenso sull'affermazione messa ai voti si determina sulla base della distribuzione dei voti in assenza di consenso, consenso debole, consenso moderato, consenso forte e unanimità di consenso.

I risultati delle consensus sull'appropriatezza della viscosupplementazione

Consensus europea (Henrotin Y et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2015; 45:140-149)

Una Task Force costituita da otto esperti nel settore dell'OA (5 reumatologi, 2 chirurghi ortopedici, 1 fisioterapista) provenienti da 5 paesi europei (NdR: l'Italia era rappresentata dal prof. Alberto Migliore) ha discusso 24 raccomandazioni relative alla VS nella gonartrosi.

Ecco le principali conclusioni emerse:

- La VS rappresenta un trattamento efficace per la gonartrosi di grado lieve-moderato all'anca, alla spalla, alla caviglia e per la rizartrosi.
- La VS quando somministrata ai primi stadi di OA potrebbe avere un effetto condroprotettivo.
- La VS ha un'indicazione "positiva" e non un'indicazione da "mancanza di trattamento migliore".
- Un regime di trattamento basato su iniezione singola deve essere effettuato con prodotti specificatamente sviluppati per questo, qualunque sia l'articolazione.

Consensus italiana (Paoloni M et al. Ann Ist Superiore Sanità 2015; 51:131-138)

Coordinata dal prof. Valter Santilli (Ordinario di Medicina Fisica e Riabilitativa presso l'Università La Sapienza di Roma) e con il supporto dell'Istituto Superiore di Sanità, ha coinvolto un gruppo di 10 esperti di diversa estrazione, proponendosi l'obiettivo di valutare una serie di statement utili come riferimento nella gestione del trattamento dell'OA.

A tal scopo è stato spedito un questionario di 34 domande ad un gruppo selezionato di medici esperti in terapia infiltrativa. Sulla base delle ri-

La tecnica del crosslinking permette di prolungare il tempo di permanenza dell'Al nell'articolazione. Il regime e il dosaggio della VS devono essere supportati da prove di Evidence Based Medicine.



TI magazine 2019 A4 32pp 06.indd 25 20/06/19 12:33

sposte a quesiti, i membri del board hanno poi implementato, mediante procedura Delphi, delle raccomandazioni sul ricorso alla terapia infiltrativa (focus sulla selezione dei pazienti, la scelta degli agenti terapeutici, il profilo di safety e gli aspetti medico-legali e organizzativi).

Ecco le principali conclusioni emerse (tab.1).

Tabella 1 – Sommario raccomandazioni principali consensus	% Consenso
La terapia con AI è utile nei pazienti con OA di grado lieve-moderato (ginocchio, anca, spalla, caviglia)	88,5%
La scelta del farmaco/device da utilizzare è influenzata dalle evidenze scientifiche disponibili	86,5%
La chirurgia medica privata rappresenta un setting appropriato per l'esecuzione della terapia intra-articolare	81,6%
L'ambulatorio rappresenta un setting appropriato per l'esecuzione della terapia intra-articolare	91,8%
Gli ospedali rappresentano un setting appropriato per l'esecuzione della terapia intra-articolare	81,6%
La guida ecografica/radiografica è utile per l'esecuzione della terapia infiltrativa all'anca	100%
La terapia intra-articolare con steroidi è efficace sulla palliazione dei sintomi nei pazienti con OA	78,8%
La terapia intra-articolare con AI è efficace nella palliazione dei sintomi nei pazienti con OA	80%
La terapia intra-articolare con AI è efficace per controllare segni obiettivi di OA	78%
La terapia intra-articolare con AI è in grado di ritardare/evitare il ricorso all'artroplastica (se utilizzata appropriatamente nei primi stadi di malattia)	68%
La terapia intra-articolare con AI è in grado di ridurre il consumo di FANS/analgesici	80%

La consensus, già pubblicata sulla rivista dell'Istituto Superiore di Sanità, è stata fatta propria dal Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) come testo di riferimento per eventuali contenziosi medico-legali derivanti dalle norme codificate nelle legge Gelli-Bianco sulla responsabilità professionale del personale sanitario.

Consensus Usa (Bhadra AK et al. Cartilage 2017; 8(3):234-254)

Gli esperti consultati per la sua realizzazione provenivano dalle branche della reumatologia, della chirurgia ortopedica, della fisiatria, della medicina dello sport e delle scienze infermieristiche, pratici nella terapia intra-articolare con AI.

Questo gruppo di lavoro ha sviluppato dei criteri di appropriatezza per l'impiego della terapia intra-articolare con AI in 17 scenari clinici diversi real world.

Sei scenari sono stati classificati come appropriati, 10 come incerti e 1 come inappropriato. Il lavoro, pertanto, indica alcuni scenari sui quali vi è incertezza nell'agire, che andrebbero approfonditi in studi successivi (tab.2).

In conclusione

Le consensus (europea, italiana e Usa) promuovono l'impiego della VS con AI nel trattamento dell'OA.

Dai dati disponibili, è possibile desumere che la **viscosupplementazione con acido ialuronico** trova applicazione, come terapia di prima linea, nell'artrosi di grado iniziale intermedio (K/L I-II-III) e in quella di grado elevato presente nel giovane adulto che non può essere sottoposto a trattamento chirurgico in un tempo così precoce.

L'appropriatezza
di un intervento si
valuta mediante 3
livelli: appropriato,
inappropriato e incerto
Sono necessari nuovi
studi in grado di
individuare specifiche
popolazioni di pazienti
– es: con severità di
OA differenti – che
potrebbero avere
maggiori benefici dalla
VS con AI

Tabella 2 - Scenari clinici per l'impiego appropriato della terapia infiltrativa con AI nei pazienti con OA del ginocchio		
	Scenario	Punteggio
1a	adulti sintomatici con gonartrosi severa e malattia confermata sia clinicamente che radiograficamente, naive a trattamenti diversi per il ginocchio	INCERTO
1b	adulti sintomatici con gonartrosi di grado lieve-moderato e malattia confermata sia clinicamente che radiograficamente, naive a trattamenti diversi per il ginocchio	APPROPRIATO
2a	adulti sintomatici con gonartrosi severa e malattia confermata sia clini- camente che radiograficamente, già sottoposti, senza successo, a diversi trattamenti farmacologici e non per il ginocchio	INCERTO
2b	adulti sintomatici con gonartrosi di grado lieve-moderato e malattia confermata sia clinicamente che radiograficamente, già sottoposti, senza successo, a diversi trattamenti farmacologici e non per il ginocchio	APPROPRIATO
3а	adulti sintomatici con gonartrosi severa e malattia confermata sia clinicamente che radiograficamente, con risposta insoddisfacente a terapie pregresse	INCERTO
3b	adulti sintomatici con gonartrosi lieve/moderata e malattia confermata sia clinicamente che radiograficamente, con risposta insoddisfacente a terapie pregresse	APPROPRIATO
4	adulti sintomatici con gonartrosi severa o lieve/moderata e malattia confermata sia clinicamente che radiograficamente, che sono intolleranti, a rischio di eventi avversi o con controindicazioni all'impiego di farmaci per la gonartrosi (orali, topici o intra-articolari)	INCERTO
5	adulti sintomatici con patologia meccanica del menisco e OA sottostante	INCERTO
6	adulti sintomatici con gonartrosi che hanno sperimentato reazione avversa significativa ad un prodotto a base di AI per la terapia intra-articolare	INCERTO (ndr: il prof. Miglio- re, in disaccordo con lo score originale, considera INAP- PROPRIATO tale intervento)
7	adulti sintomatici con gonartrosi e artrite infiammatoria attiva (AR, gotta)	INCERTO (ndr: il prof. Miglio- re, in disaccordo con lo score originale, considera INAP- PROPRIATO tale intervento)
8	adulti sintomatici con gonartrosi e infezione attiva locale (periarticolare) o intra-articolare del ginocchio	INAPPROPRIATO
9	adulti sintomatici con gonartrosi e sinovite del ginocchio con effusione significativa	INCERTO

La VS, invece, trova applicazione, come **terapia di seconda linea**, nell'artrosi di grado elevato inoperabile o in attesa di intervento.

Per quanto riguarda la **posologia**, in presenza di sintomi, si raccomanda, per la **terapia infiltrativa dell'anca**, una iniezione a cadenza semestrale, aumentabile a cadenza trimestrale. Per la **terapia infiltrativa del ginocchio** invece, si raccomanda un ciclo di infiltrazioni ogni 8-12 mesi, fermo restando che la terapia, in tutti i casi, può essere personalizzata (tenendo conto del beneficio atteso ottenuto e del miglioramento della funzionalità) e portare ad una ripetizione del ciclo di cure nel corso degli anni sulla base della periodicità di trattamento rivelatasi più efficace (è dunque nel corso di un anno di tempo che il medico infiltratore è in grado di capire di quante iniezioni ha bisogno il paziente e quando ripetere un ciclo di terapia).

La viscosupplementazione con acido ialuronico è in grado di ridurre l'utilizzo di farmaci analgesici e di ritardare il ricorso all'artroplastica

20/06/19 12:33

MAGAZINE 27

Case report

Ginocchio con deficit funzionale

in un calciatore over-50

Dott. Pasquale Tamburrino

Azienda USL Frosinone - Distretto "D" Cassino

Il presente case report fa parte di uno studio in corso relativo alla valutazione dei parametri funzionali articolari post-terapia infiltrativa con acido ialuronico (AI) nel calciatore over 50. Lo spunto è derivato da un lavoro condotto tre anni fa (1) su calciatori professionisti di serie A e B. Erano stati trattati 30 calciatori con un'età media di 30,7 anni - quindi atleti nel pieno della maturità – con diagnosi di condropatia femoro-tibiale e femoro-rotulea. La distribuzione nei ruoli era abbastanza omogenea con una leggera prevalenza per i difensori, legata soprattutto alle caratteristiche del calcio moderno. I risultati del trattamento con AI sono stati soddisfacenti: eccellenti nel 53% dei casi e buoni nel 30%. Alla luce di questi dati si è deciso di considerare gli over 50 con l'obiettivo di verificare alcuni parametri quali il dolore, la flessibilità articolare (cioè il ROM, range of motion), la fluidità e la velocità del movimento.



Il soggetto in osservazione è un atleta di 60 anni con un'altezza di 178 cm per 78 chili di peso - quindi nella normalità - che disputa un campionato di calcio di livello master. La diagnosi all'anamnesi patologica remota presente in cartella clinica è condropatia femoro-rotulea e femoro-tibiale. Il paziente giunge alla nostra osservazione per una gonalgia bilaterale più dolente a sinistra. Si fa effettuare una radiografia che mostra un'evidente quadro artrosico. L'esame obiettivo è riportato in tabella 1. Dato che in letteratura non vi è alcun lavoro sull'argomento, l'obiettivo dello studio era quello di verificare dopo la terapia infiltrativa con acido ialuronico cross-linkato (AI) e con l'aggiunta del cortisonico (triamcinolone esacetonide [TH] ad azione ancillare) quali erano i valori di dolore, ROM, , fluidità e velocità del movimento e se vi erano dif-

ferenze. Ciò attraverso l'utilizzo di un semplice apparecchio, denominato FreeRehab, che consente di valutare la forza e la mobilità (ROM) degli arti. Costituito da un accelerometro collegato a un software via Bluetooth, è dotato inoltre dell'opzione di valutare la scala VAS (Visual Analogue Scale of Pain). Va sottolineato che è importante conoscere e documentare il ROM, la velocità e la fluidità articolare, sia per migliorare il processo decisionale clinico, sia perché questo permette di pianificare un protocollo successivo.

Spesso negli ex-atleti un deficit del ROM è la causa primaria del "knee-pain" che risponde bene a terapia infiltrativa con acido ialuronico e triamcinolone esacetonide

Tabella 1 - Caratteristiche del paziente		
Sesso:	maschile	
Età:	60 anni	
Altezza:	178 cm	
Peso:	78 kg	
Sintomi:	gonalgia bilaterale più dolente a sinistra	
Esame obiettivo:	 deficit in flessione di 10° del ginocchio sinistro deficit in estensione di 7° del ginocchio ipomobilità della rotula sia sul piano longitudinale che trasversale test positivo del straight leg raise 	
Diagnosi:	condropatia femoro-rotulea e femoro-tibiale	

Il protocollo terapeutico e di valutazione degli esiti

Abbiamo istituito un protocollo che prevedeva due step (tabella 2). Abbiamo poi stabilito un tempo T0 prima del trattamento infiltrativo, quindi il paziente è stato posto seduto sul lettino con le gambe penzoloni a 90° e si è proceduto alla sua istruzione (momento importante perché il paziente deve avere una piena conoscenza della procedura e capire che cosa deve fare). Infine, è stato posizionato l'accelerometro al terzo inferiore dell'arto sano: al segnale acustico il paziente effettua un movimento di flessione ed estensione del ginocchio. Riportati i dati dell'esercizio si passa successivamente all'arto patologico: al segnale acustico il soggetto ripete il movimento di flessione ed estensione del ginocchio. Di nuovo si riportano i dati rilevati, compreso il dolore della esecuzione dell'esercizio. Quindi si toglie l'accelerometro e si procede all'infiltrazione: sono molto

graditi ai pazienti la via d'accesso antero-laterale con il ginocchio esteso e possibilmente l'impiego di un ago un po' piccolo (21 gauge).

Si è quindi passati alla valutazione al tempo T1 dopo il trattamento. Il paziente è stato fatto sedere sul bordo del lettino, facendogli fare per cinque minuti movimenti di flessione ed estensione del ginocchio ricercando il range articolare completo. È stato quindi ripetuto il test nelle stesse modalità precedenti l'infiltrazione.

Tabella 2 - Protocollo terapeutico	
Primo step:	prima infiltrazione di AI + TH nella fase precedente alla sta- gione agonistica (giugno)
Secondo step:	seconda infiltrazione di AI + TH nella sosta invernale (gennaio)

Dolore ridotto, aumentata velocità esecutiva

In tabella 3 sono riportati i riscontri rilevati al tempo T0 e i risultati post-infiltrativi al tempo T1. Da questo confronto dei dati ai tempi T0 e T1 emergono come aspetti caratteristici che non ci sia stata alcuna modificazione in termini di fluidità (come ci si sarebbe potuto aspettare) mentre i dati positivi sono sia la riduzione immediata del dolore (5') sia l'incremento della velocità esecutiva che è ovviamente un dato fondamentale per un calciatore. Risultato positivo si è avuto anche per quanto riguarda la qualità percepita dal paziente, con un livello di soddisfazione complessivo in T1 di 3 (5 items da 0 a 5).

Spesso giungono alla nostra osservazione ex-atleti over 50 con deficit della funzione articolare e, considerando come un deficit del ROM è la causa primaria del "knee pain", spesso si tende a effettuare subito un'infiltrazione senza magari un'attenta valutazione mentre è comunque preferibile un trattamento fisioterapico iniziale per ottenere un buon miglioramento. In ogni caso, questo case report conferma quanto evidenziato dalla letteratura scientifica sulla positività della terapia infiltrativa con AI + TH. Inoltre, il FreeRehab rimane un utile mezzo per monitorare il processo funzionale/

articolare che accompagna i vari livelli di degrado dell'ambiente articolare. In conclusione, pur essendoci necessità di conferme su ulteriori pazienti per avere una statistica significativa, per ora i casi trattati sono stati molto positivi e sono stati soprattutto ben accetti dall'atleta.

Bibliografia:

 Tamburrino P, Castellacci E. Intra-articular injections of HYADD4-G in male professional soccer players with traumatic or degenerative knee chondropathy. A pilot, prospective study. J Sports Med Phys Fitness, 2016;56(12):1534-1539.

Tabella 3 - Confronto tra parametri funzionali prima e dopo terapia infiltrativa		
	Dolore:	livello 5 della scala VAS
Tempo T0:	ROM:	deficit di 5°
	Velocità esecutiva:	decremento del 35%
Tempo T1:	Dolore:	miglioramento di 2 punti alla scala VAS in 5' post-in- filtrazione
Tempo II.	ROM:	decremento del 2%
	Velocità esecutiva:	incremento del 36%

MAGAZINE 29

Guarda i **video** del Congresso G.U.I.D.A.

Relazioni dei prof. Benedetti, Conrozier, Fornasari, Migliore e Raman.



Inquadra il QR code con l'apposita APP dal tuo smartphone.



In alternativa, digita sul tuo browser questo indirizzo: www.pharmastar.it/congressi/guida2019

TI magazine 2019 A4 32pp 06.indd 31 20/06/19 12:34

LA SCELTA CHE FA LA DIFFERENZA



ACIDO IALURONICO CROSS-LINKATO + TRIAMCINOLONE ESACETONIDE



80% ACIDO IALURONICO CROSS-LINKATO
+ 20% ACIDO IALURONICO LINEARE A BASSO PESO MOLECOLARE

